

На правах рукописи

САВЕЛЬЕВ ДМИТРИЙ ВЛАДИМИРОВИЧ

**СИНТЕЗ НЕРАЦЕМИЧЕСКИХ АРИЛОКСИЗАМЕЩЕННЫХ
ПРОПАНДИОЛОВ И ПРОПАНОЛАМИНОВ И
ОСОБЕННОСТИ ИХ КРИСТАЛЛИЗАЦИИ**

02.00.03 – органическая химия

А В Т О Р Е Ф Е Р А Т

диссертации на соискание ученой степени

кандидата химических наук

Казань – 2004

Работа выполнена в Институте органической и физической химии имени А.Е. Арбузова Казанского научного центра Российской академии наук.

Научный руководитель: кандидат химических наук,
старший научный сотрудник
Бредихина З. А.

Научный консультант: доктор химических наук, профессор,
заведующий лабораторией
Бредихин А. А.

Официальные оппоненты: доктор химических наук,
заведующий лабораторией
Катаев В. Е.,
кандидат химических наук,
доцент
Мовчан А. И.

Ведущая организация: Казанский государственный технологический университет

Защита диссертации состоится “___” _____ 2004 года в “___” часов на заседании специализированного диссертационного совета К 212.081.04 по химическим наукам Казанского государственного университета по адресу: г. Казань, ул. Кремлевская, д. 18, НИХИ им. А.М. Бутлерова, Бутлеровская аудитория.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке Казанского государственного университета.

Отзыв на автореферат просим присылать по адресу: 420008,
г. Казань, ул. Кремлевская, д. 18, КГУ, Научная часть.

Автореферат разослан “___” _____ 2003 года.

Ученый секретарь диссертационного Совета,
кандидат химических наук

Забыбин А.Г.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы. Свойства веществ и материалов, полученных на основе хиральных молекул, сильно зависят как от конфигурации преобладающего энантиомера, так и от энантиомерного состава в принципе. Поэтому получение хиральных соединений в нерацемическом виде является важной задачей современной науки и производства. В рядах арилоксипропандиолов и арилоксипропаноламинов встречается немало соединений с высокой биологической активностью. Многие из них являются патентованными лекарственными средствами. Данные соединения хиральны и практически во всех случаях доказано, что полезную биологическую активность проявляют энантиомеры одного вида, в то время как энантиомеры другого вида являются в лучшем случае балластом, а чаще ингредиентами, проявляющими нежелательную побочную активность. На сегодняшний день большинство данных соединений выпускается в рацемическом виде. Таким образом, **актуальной** является задача поиска новых подходов к получению арилоксипропандиолов и арилоксипропаноламинов в нерацемическом виде.

Целью настоящей работы является:

- разработка новой синтетической схемы получения нерацемических арилоксипропандиолов и арилоксипропаноламинов;
- выявление в рядах арилоксипропандиолов и арилоксипропаноламинов соединений, кристаллизующихся в виде конгломерата для дальнейшего разделения методом вовлечения;
- изучение данных дифференциально сканирующей калориметрии (ДСК), рентгеноструктурного анализа (РСА) различных рацемических и энантиочистых образцов.

Научная новизна. Предложена и отработана новая схема получения нерацемических арилоксипропандиолов и арилоксипропаноламинов из глицидола, включающая образование циклических сульфитов как промежуточных продуктов. В рамках предложенной схемы показано, что присоединение фенолов к глицидолу в присутствии триэтиламина протекает региоселективно, и что данная схема предпочтительна для фенолов с донорными заместителями.

Впервые проведен систематический поиск конгломератов в рядах арилоксипропандиолов и арилоксипропаноламинов, позволивший выявить три новых конгломерата: 3-(2-метоксифеноксид)-, 3-(2-метилфеноксид)- и 3-(2-хлорфеноксид)-1,2-пропандиолы. В данной работе эти соединения, а также рацемический и энантиочистый образцы 3-(1-нафтилоксид)-1,2-пропандиола впервые были исследованы методом РСА. Проведен сравнительный анализ экспериментальных данных, позволивший выявить

характерные структурные различия энантиочистых и рацемических образцов в ряду арилоксипропандиолов.

Впервые сопоставлены данные ИК-спектроскопии, ДСК, РСА для кристаллических образцов гомохиральных и рацемических глицидил-п-толуолсульфоната, пропранолола и его гидрохлорида. Выявлены структурные отличия рацемических образцов этих соединений от энантиочистых.

Практическая значимость работы. Предложенная схема получения нерацемических арилоксипропандиолов и арилоксипропаноламинов может быть использована для промышленного получения ряда известных лекарственных средств.

В данной работе обнаружено три новых конгломерата в ряду арилоксипропандиолов. Два из них (гвайфенезин и мефенезин) являются патентованными лекарственными средствами, а 3-(2-метоксифенокси)-1,2-пропандиол может послужить источником лекарственного средства левотензин.

Апробация работы. Материалы диссертации были представлены на итоговых конференциях Казанского Научного Центра РАН (Казань, 2002, 2003 г.г.), на IV Международном симпозиуме по химии и применению фосфор-, сера- и кремнийорганических соединений (ISPM-IV) (Санкт-Петербург, 2002 г.), на XX Международном симпозиуме по химии сераорганических соединений (США, Флагстаф, 2002 г.), на XVII Менделеевском съезде по общей и прикладной химии (Казань, 2003 г.).

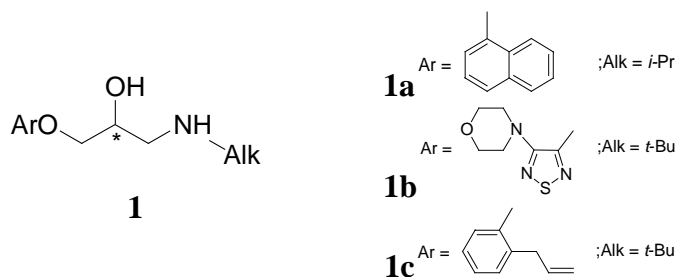
Публикации. По материалам диссертации имеется 8 публикаций, в том числе 5 статей в центральных российских и международных изданиях и 3 тезисов докладов на международных конференциях.

Объем и структура диссертации. Работа оформлена на 116 страницах, содержит 12 таблиц, 32 рисунка и 8 схем реакций. Она состоит из введения, 3-х глав, выводов, списка цитируемой литературы, включающего 144 наименования. Глава 1 представляет собой литературный обзор, посвященный методам разделения хиральных органических соединений при помощи прямой кристаллизации смеси энантиомеров, в котором особое внимание уделено методу разделения вовлечением. В главе 2, состоящей из двух разделов, обсуждаются результаты собственных исследований подходов к нерацемическим арилоксипропандиолам и арилоксипропаноламинам. Глава 3 представляет собой описание проделанного эксперимента.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

1. Синтез нерацемических арилоксизамещенных пропандиолов и пропаноламинов.

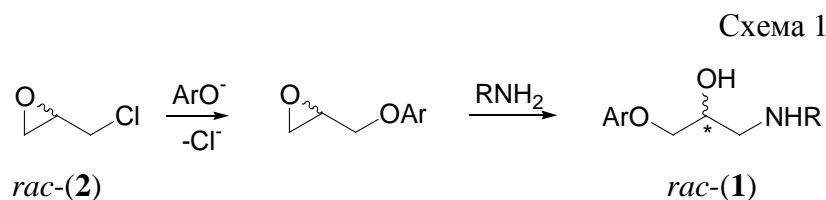
В арсенале действующих лекарственных средств β -адреноблокаторы являются одной из наиболее широко представленных групп. По химическому строению большинство из применяемых и разрабатываемых β -адреноблокаторов представляют собой пропаноламины (**1**) с хиральным центром, такие как пропранолол (**1a**), тимолол (**1b**), альпренолол (**1c**) и др.



Для многих соединений этого класса показано, что адренергическая активность (*S*)-энантиомеров заметно превышает таковую для (*R*)-изомеров.

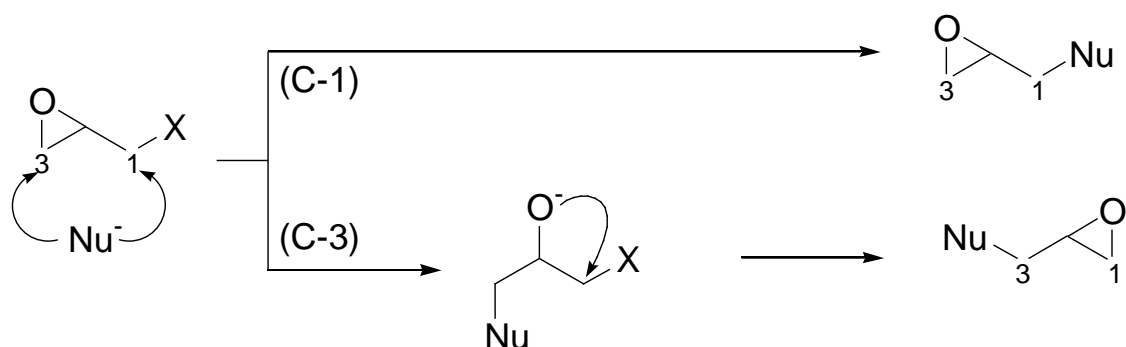
На сегодня далеко не все из применяемых β -адреноблокаторов выпускаются промышленно в энантиоочистом виде, поэтому к методам синтеза их в нерацемическом виде сохраняется постоянное внимание.

На дешевом эпихлоргидрине (*rac*-(**2**)) (в качестве исходного сырья) основано большинство современных промышленных производств β -адреноблокаторов.



Данная схема утрачивает достоинства простоты и экономичности при переходе к скалеческим образцам. Во-первых, сам эпихлоргидрин в энантиоочистом виде не является ни дешевым, ни легко доступным соединением. Во-вторых известно, что взаимодействие активированных 2,3-эпоксипропанов с кислородными нуклеофилами проходит неоднозначно: наряду с “нормальной” атакой на С-1 осуществляется атака на С-3 с последующим раскрытием оксиранового цикла и, хотя реально атом С-2 не затрагивается ни в одном из этих процессов, в конечных глицидильных производных его конфигурация оказывается противоположной (схема 2).

Схема 2



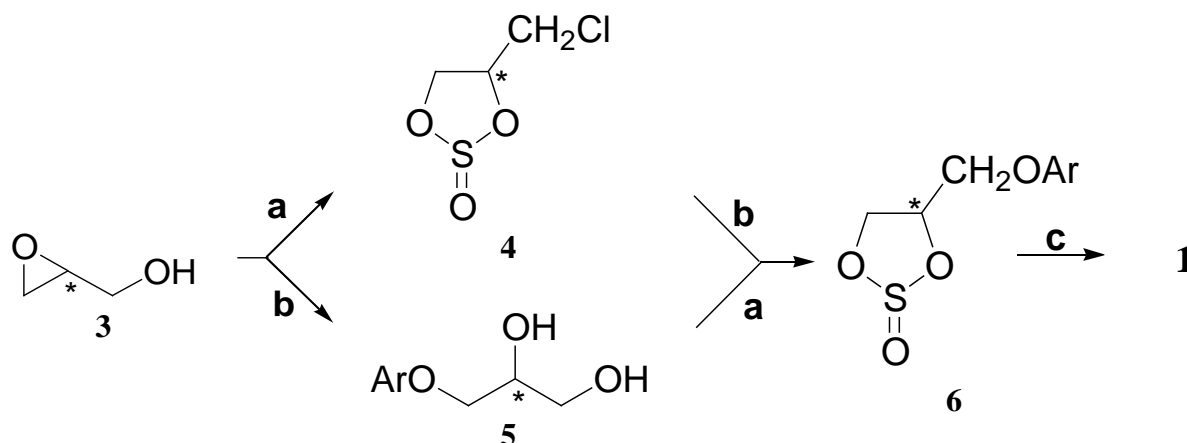
Следовательно, одновременная реализация этих направлений приводит к частичной рацемизации конечных продуктов.

Использование лучших, чем Hal- , уходящих групп, изменяет соотношение нуклеофильных процессов в сторону замещения у C-1. В случае тозильного заместителя ($\text{X} = \text{p-CH}_3\text{-C}_6\text{H}_4\text{-SO}_3^-$) результаты замещения сильно зависят от взятого в реакцию фенола, и энантиомерная чистота получаемых из скалемического глицидил-п-толуолсульфоната ($ee = 98.5\%$) глицидиларилловых эфиров меняется от $ee = 98.5\%$ до $ee = 57.6\%$. И только использование в качестве активирующих групп трифлятной ($\text{X} = \text{CF}_3\text{-SO}_3^-$) или нозилатной ($\text{X} = \text{m-NO}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{-SO}_3^-$) позволяет практически нацело реализовать замещение у C-1. Масштабированию описанных энантиоселективных процессов препятствуют определенные неудобства работы с трифлятами, дороговизна активирующих реагентов и появление дополнительной стадии активации исходного скалемического глицидола (*S*)-(3).

По описанным причинам для синтеза скалемических β -адреноблокаторов разрабатываются индивидуальные методы. Одновременно сохраняется интерес к общим схемам, позволяющим в рамках единообразной последовательности реакций получить набор скалемических арилоксипропаноламинов (**1**) заданной конфигурации.

Одна из таких альтернативных схем с использованием циклических сульфитов предлагается в данной работе (схема 3).

Схема 3



Реагенты: **a.** SOCl_2 ; **b.** ArOH ; **c.** RNH_2

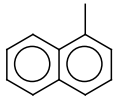
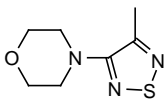
В качестве исходного был взят относительно дешевый в скалемическом виде и доступный как в лабораторном, так и в промышленном масштабах глицидол.

В рамках приведенной схемы **3** введение ароматического фрагмента с последующим образованием замещенного циклического сульфита может быть осуществлено двумя путями. Во-первых, путем нуклеофильного замещения атома хлора в хлорметилсульфитах (**4**) арилоксид-анионами. Скалемические хлорметилсульфиты (*4S*)-(**4**) при этом превращаются в (*4R*)-(**6**) арилоксиметилсульфиты с сохранением энантиомерной чистоты исходных продуктов, как это было продемонстрировано на примерах реакции с нафт-1-олом, 4-(N-морфолино)-3-гидрокси-1,2,5-тиадиазолом, 2-аллилфенолом.

Альтернативным подходом к арилоксиметилсульфитам (**6**) является обратный порядок действий: первоначальное присоединение к глицидолу фенолов с последующей реакцией образующихся диолов с SOCl_2 .

Непосредственное взаимодействие фенолов и глицидола осуществляется медленно и приводит к смеси 3-арилокси-1,2-пропандиолов (**5**) и их конституционных изомеров 2-арилоксипропандиолов. Однако в присутствии катализаторов - $\text{Ti}(\text{OAlk})_4$, Alk_3N , CsF присоединение ArOH происходит региоселективно, приводя к практически индивидуальным изомерам (**5**). В своей работе мы проводили присоединение фенолов к глицидолу в присутствии Et_3N . Реакции проводились в этаноле при кипячении (2-4 часа). Диолы в энантиочистом виде получали из (*S*)-глицидола. Контроль реакции осуществлялся по ТСХ. Был получен ряд диолов (**5a-o**), все они имели в спектрах ЯМР ^{13}C характерную группу

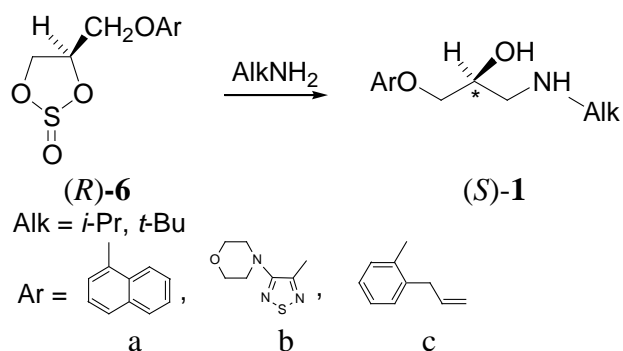
Таблица 1. Температуры плавления и выходы некоторых скалемических и рацемических 3-арилокси-1,2-пропандиолов

	Ar	Т.пл., °C (<i>S</i>)-диола		Т.пл., °C (<i>rac</i>)-диола		Выход
		Наша	лит.	Наша	лит.	
5d	2-MeO-C ₆ H ₄ -	99	99.8	78.5-79.5	78.5-79.5	80
5e	2-Me-C ₆ H ₄ -	91	92.9	69-70	70-71	70
5f	2-Cl-C ₆ H ₄ -	92-93	91.8	72-74	71-72	90
5a		111-113	110-112	89-91	-	91
5g	C ₆ H ₅ -	62-64	62.5-64.5	51-53	54.8	70
5b		118-120	-	89-91	-	30
5h	3-Cl-C ₆ H ₄ -	74-76.5	-	64-66	68-69	70
5c	2-Allyl-C ₆ H ₄	47-49	-	43-44	-	77
5i	4-Cl-C ₆ H ₄ -	83	83	80	80	50
5j	3-MeO-C ₆ H ₄ -	48-51	-	70-71	73.0-73.5	74
5k	4-Me-C ₆ H ₄ -	64-68	-	75-77	73-74	63
5l	4-MeO-C ₆ H ₄ -	80	80	82-83	80.5-81.5	60
5m	3-Me-C ₆ H ₄ -	50-54	-	68-71	69	65
5n	4-NO ₂ -C ₆ H ₄ -			58		50
5o	2,3-Cl ₂ -C ₆ H ₃			81-82	81-82	33

сигналов несимметрично замещенного фрагмента $\text{ArOCH}_2\text{-CH-CH}_2\text{OH}$ с $\delta = 63.2 \pm 0.8$ м.д. (CH_2OH), 69.8 ± 1.3 м.д. (ArOCH_2) и 70.1 ± 0.8 м.д. (CHOH). Симметрично замещенный 2-фенокси-1,3-пропандиол, изомер 1,2-диола (**5g**), в алифатической области характеризуется сигналами ЯМР ^{13}C δ 78.85 м.д. (PhOCH) и 61.97 м.д. (CH_2OH). Таким образом, отсутствие в спектрах соединений (**5a-o**) сигналов с $\delta^{13}\text{C} > 75$ м.д. свидетельствует о региоселективном присоединении всех изученных фенолов к глицидолу в описываемых условиях. Выходы в таблице 1 указаны на выделенный конечный продукт. Можно отметить, что, в целом, они систематически ниже для фенолов с электроноакцепторными заместителями (**5n, o**), а так же для оксипроизводного π -дефицитного 1,2,5-тиадиазола (**5b**). В этих и подобных случаях раскрытие эпоксидного кольца идет медленно, требует повышения температуры, сопровождается осмолением и не доходит до конца, что ведет к загрязнению конечных продуктов исходными. Таким образом, в препаративных масштабах данную реакцию следует рекомендовать для фенолов с донорными заместителями. Необходимо отметить, что арилоксипропандиолы (**5d, 5e**) являются зарегистрированными лекарственными препаратами, известными под непатентованными названиями мефенезин и гвайфенезин.

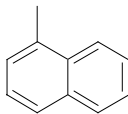
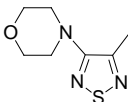
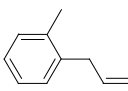
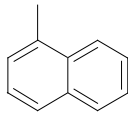
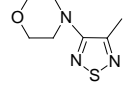
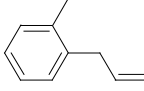
Стадия получения арилоксипропаноламинов (**1**) из сульфитов (**6**) прямым действием первичных аминов (схема 4) в рацемическом варианте упоминается в патентной литературе. Эта же процедура была использована нами для синтеза скалемических β -адреноблокаторов (*S*)-пропранолола (*S*)-(**1a**), (*S*)-тимолола (*S*)-(**1b**) и (*S*)-альпренолола (*S*)-(**1c**). Реакции проводились в ДМФА при 70-80 °С в течение 30-40 часов и арилоксипропаноламины выделяли с высокими (около 80%) выходами.

Схема 4



Конфигурация и оптическая чистота пропранолола, тимолола и альпренолола были определены на основании сопоставления экспериментальных и литературных данных знака

и величины угла удельного оптического вращения, а также данных РСА. Например, конфигурация альпренолола (*S*)-(**1c**) была определена на основании того, что знак (-) удельного вращения нашего образца (*S*)-(**1c**) совпадает с таковым для образца (-)-(**1c**), полученного из левовращающей соли альпренолола с L-(+)-винной кислотой. В свою очередь эта соль (**1c**) была изучена рентгенографически и сравнение относительной конфигурации альпренолола в ней с заведомо известной конфигурацией природной (*R,R*)-винной кислоты позволяет приписать этому продукту конфигурацию (*S*)-(**1c**). Контроль реакции осуществлялся по ТСХ, строение продуктов было подтверждено методами ИК и ЯМР-спектроскопии. В ИК-спектрах исчезали полосы в районе 1200 см^{-1} (S=O), 1000 см^{-1} (S-O, C-O), что указывает на отсутствие сульфитов, вместе с тем наблюдались полосы в районе 3300-3200 (NH, OH). В ЯМР C^{13} спектрах исчезали сигналы (присутствовавшие в сульфитах), связанные с наличием диастереомеров, в ПМР спектрах по тем же причинам исчезали мультиплеты и появлялись характерные для протонов *i*-Pr и *t*-Bu групп сигналы. Температуры плавления полученных пропаноламинов и некоторых их солей приведены в таблице 2.

Таблица 2. Температуры плавления некоторых скалемических и рацемических арилоксипропаноламинов.			
	Ar	Т.пл., °C (<i>S</i>)-	Т.пл., °C (<i>rac</i>)-
1a		72-75	96
1b		41-43	71.5-72.5
1c		34-36	57-58
1a·HCl		196-198	163-164
1b·C₄H₄O₄		201.5-202.5	214-215
1c·HCl		71-74	108-111

2. Особенности кристаллизации арилоксизамещенных пропандиолов и пропаноламинов.

Более универсальным подходом к нерацемическим соединениям является разделение рацемических смесей, так как позволяет получать оба энантиомера (или любой из двух) и сохраняет существующую технологическую базу химической промышленности, в основном ориентированную на производство хиральных веществ в рацемическом виде. Наиболее популярен метод разделения вовлечением, т. к. при его использовании не требуются дополнительные хиральные соединения. Дополнительным преимуществом является то, что при его использовании можно получить с достаточно большими выходами энантиомеры обоих знаков.

Данный метод может быть использован только для тех хиральных веществ, которые при кристаллизации способны образовывать конгломераты, т.е. механическую смесь монокристаллов, состоящих из энантиомеров одного вида. Поэтому для широкого внедрения в практику метода самопроизвольного разделения при кристаллизации необходим поиск подобных соединений.

Как известно из литературы, основными признаками того, что вещество образует конгломерат, являются следующие: температура плавления кристаллов рацемического образца существенно ниже, чем кристаллов энантиоочистого, колебательный спектр кристаллического рацемического образца совпадает с таковым для кристаллического энантиоочистого, вид фазовой диаграммы отличается от такового для соединения, образующего истинный рацемат (рис. 1).

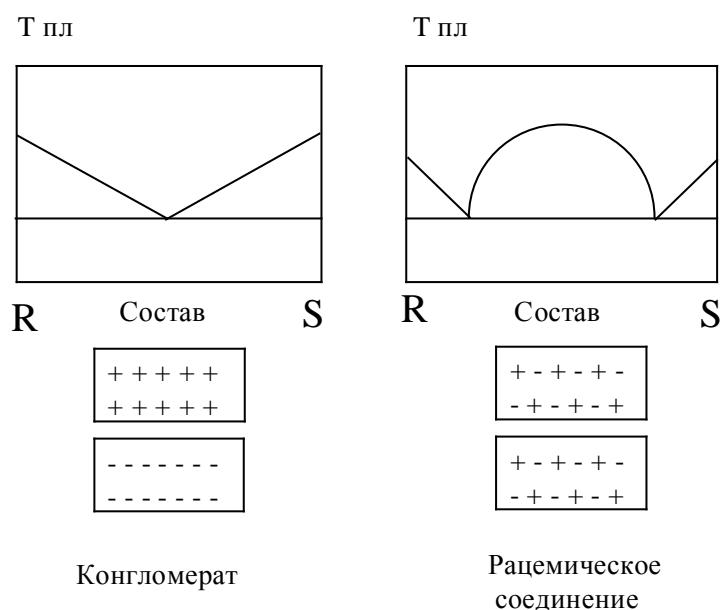
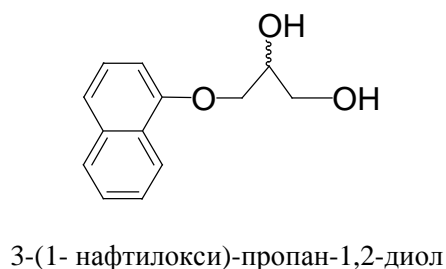


Рис. 1. Общий вид диаграмм плавления конгломерата и рацемического соединения.

2.1. Систематический поиск конгломератов в ряду арилоксипропандиолов.

Сначала нами был проведен поиск конгломератов в ряду арилоксипропандиолов. Как уже говорилось выше, они могут быть предшественниками арилоксипропаноламинов и в случае если удастся поделить методом вовлечения какой-либо арилоксипропандиол, то далее из него, по схеме 3, можно получить арилоксипропаноламин той же энантиомерной чистоты. В таблице сопоставлены температуры плавления рацемических и скалемических образцов этих соединений. Мы обратили внимание, что довольно часто первые оказываются ниже последних. Из 15 пар исследованных соединений для девяти этот феномен имеет место и для четырех, приведенных первыми, может быть назван существенным. Для этих четырех мы сопоставили ИК спектры пар “рацемический - скалемический” поликристаллический образец. Для первого и второго спектры были очень похожими, а для третьего и четвертого - заметно отличались. Окончательно вопрос о характере кристаллизации данных соединений был решен методами термического и рентгеноструктурного анализа. Первые три оказались рацемическими конгломератами, и, следовательно, потенциально могли быть разделены на энантиомеры методом вовлечения (по-английски - by entrainment). Два из являются реальными лекарственными средствами с непатентованными названиями *мефенезин*, (3-(2-метилфенокси)-пропан-1,2-диол) и *гвайфенезин*, (3-(2-метокси-фенокси)-пропан-1,2-диол). К тому же 3-(2-метоксифенокси)пропан-1,2-диол может послужить предшественником известного β -адреноблокатора – левотензина. И сами эти соединения, и их карбаматы широко применяются в медицине в рацемическом виде. Но уже имеются литературные данные, что эутомером в этих лекарствах выступает (S)-изомер. В этой связи наши разработки, возможно, окажутся востребованными.



Далее мы сравнили структурные данные гвайфенезина и структурно родственного ему 3-(1-нафтилокси)-пропан-1,2-диола, который образует истинный рацемат. В результате выяснилось, что конформации C_3 фрагментов 3-(2-метоксифенокси)-пропан-1,2-диола и 3-(1-нафтилокси)-пропан-1,2-диола в энантиочистых кристаллах практически идентичны, а ароматический фрагмент гвайфенезина очень напоминает недостроенное нафтильное кольцо (рис. 2).

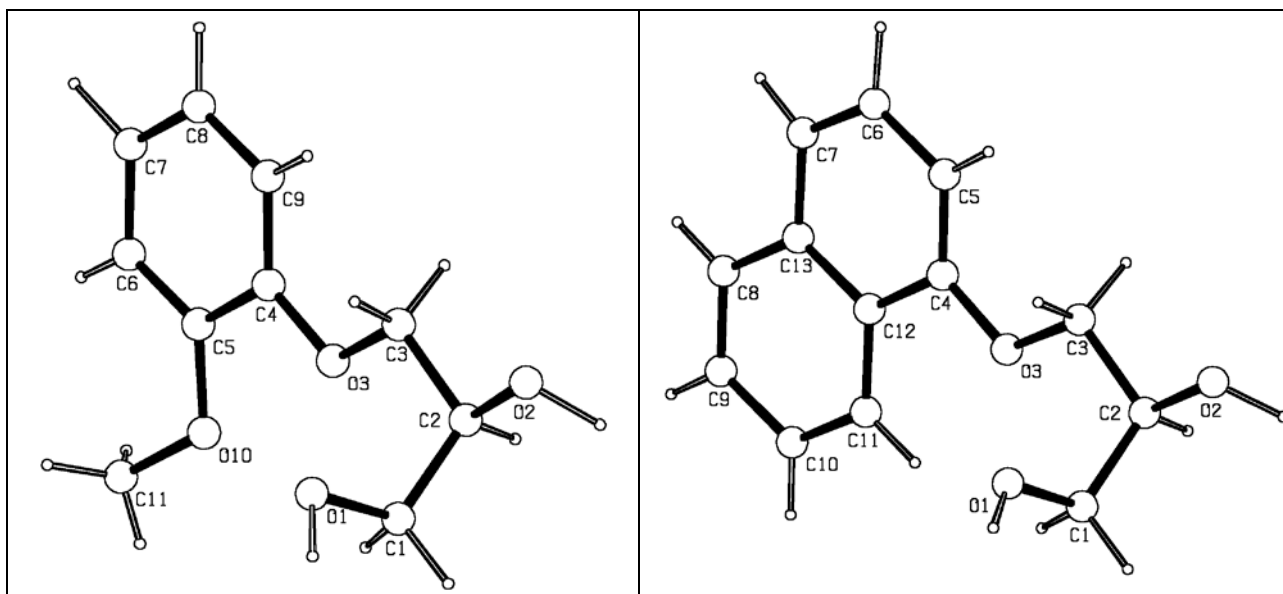


Рис. 2. Конформации молекул 3-(2-метоксифенокси)-пропан-1,2-диола и 3-(1-нафтилокси)-пропан-1,2-диола в энантиочистых кристаллах

При сопоставлении упаковок 3-(2-метоксифенокси)-пропан-1,2-диола и 3-(1-нафтилокси)-пропан-1,2-диола в энантиочистых кристаллах, также было обнаружено большое сходство (рис. 3).

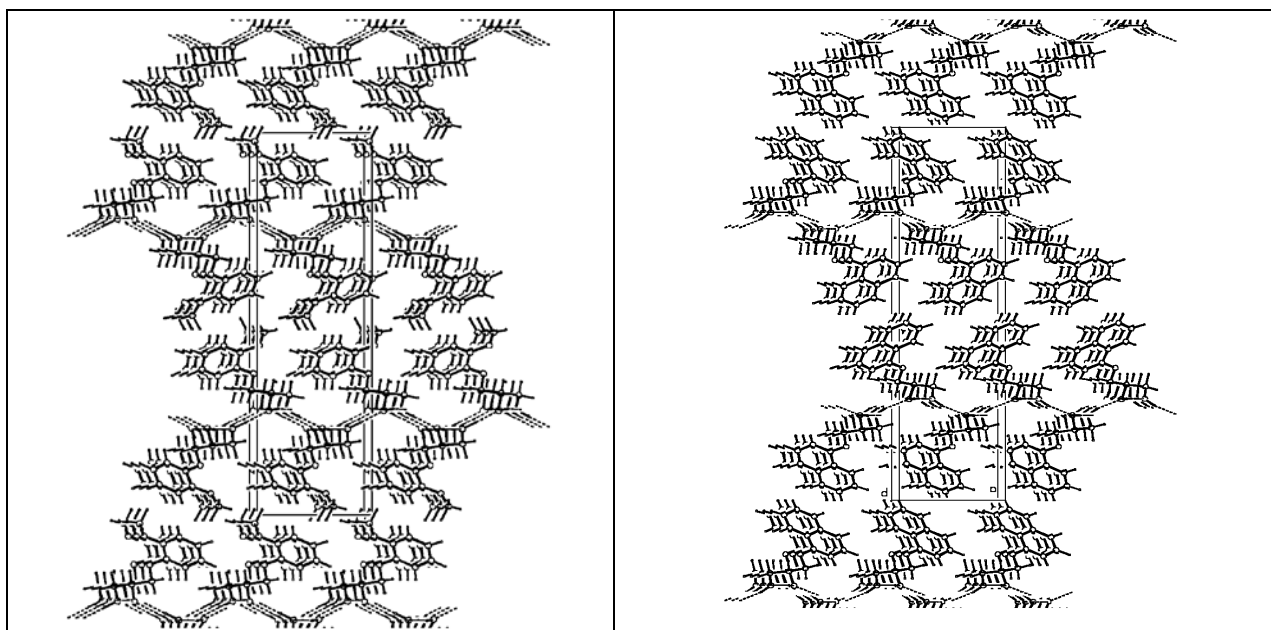


Рис. 3. Кристаллические упаковки 3-(2-метоксифенокси)-пропан-1,2-диола и -(1-нафтилокси)-пропан-1,2-диола в энантиочистых кристаллах

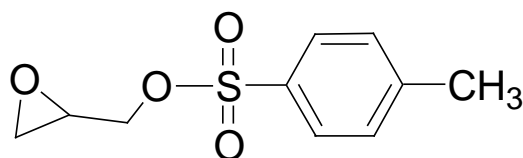
Далее были исследованы структурные данные для, энантиочистого и рацемического 3-(1-нафтилокси)-1,2-пропандиола, который кристаллизуется в виде истинного рацемата. В таблице 3 сопоставлены плотность и коэффициенты Китайгородского для рацемического и энантиочистого образцов. Обе макроскопические характеристики несколько больше у

Таблица 3. Некоторые структурные параметры энантиочистого и рацемического кристаллических образцов 3-(1-нафтилокси)-1,2-пропандиола		
Соединение	(<i>S</i>)- 5a	<i>rac</i> - 5a
Рассчитанная плотность, г/см ³	1.3003	1.2728
Коэффициент Китайгородского, %	69.5	68.0

гомохиральных кристаллов, тем не менее на практике рацемат кристаллизуется в центросимметричной ячейке. Дальнейший анализ структурных данных позволил выявить, что в рацемическом кристалле C₃ фрагмент нафтилоксипропандиола находится в более выгодной трансoidной конформации. Также было выявлено, что в рацемическом кристалле реализуется стекинг-эффект.

2.2. Спектроскопическое, термохимическое и кристаллографическое исследование гомохирального и рацемического глицидил-*p*-толуолсульфоната.

Одним из предшественников арилоксипропандиолов и арилоксипропаноламинов является глицидил-*p*-толуолсульфонат. Согласно литературным данным, температура плавления рацемического образца составляет 35,5 °С, в то время как скалемический плавится при 46-49 °С. Для соединения, плавящегося до 50 °С, депрессия температуры



7

глицидил-*p*-толуолсульфонат

плавления рацемического образца около 12 °С делает вероятным его кристаллизацию в виде рацемического конгломерата. Подобные перспективы для практически важного хирального

соединения побудили нас исследовать особенности его кристаллизации подробнее. Сопоставление ИК-спектров поликристаллических образцов глицидил-п-толуолсульфоната, показывает их сходство, что также свидетельствует в пользу образования конгломерата. Однако диаграмма плавления (рис. 4) и данные РСА свидетельствуют об образовании рацемического соединения.

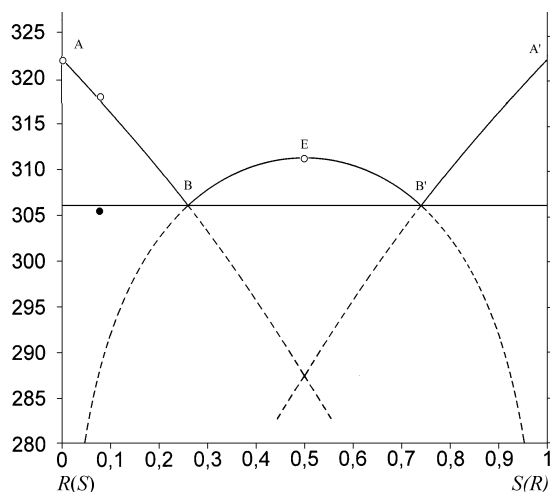


Рис. 4. Рассчитанная по экспериментальным данным теоретическая фазовая диаграмма плавления глицидил-п-толуолсульфоната

Также как и в предыдущем случае, мы сравнили структурные данные рацемического и скалемического глицидил-п-толуолсульфоната. Геометрические параметры молекул в скалемическом и рацемическом кристаллах совпадают в пределах экспериментальных погрешностей, различия в торсионных углах также незначительны, что объясняет сходство ИК-спектров поликристаллических образцов. Рассчитанная плотность рацемических кристаллов несколько выше (табл. 4), т.е. глицидил-п-толуолсульфонат подчиняется правилу Валлаха.

Таблица 4. Некоторые структурные параметры энантиочистого и рацемического кристаллических образцов глицидил-п-толуолсульфоната		
Соединение	(S)- 7	rac- 7
Рассчитанная плотность, г/см ³	1.37	1.36
Коэффициент Китайгородского, %	64.9	67.7

Анализ упаковок и межмолекулярных контактов рацемических и скалемических кристаллов, показывает, что в обоих случаях, кристаллы состоят из двумерных, водородносвязанных слоев молекул глицидил-п-толуолсульфоната, которые связаны между

собой Ван-дер-Ваальсовыми силами. Из структурных различий можно выделить наличие в рацемических кристаллах стекинг-эффекта, а также более развитой системы водородных связей.

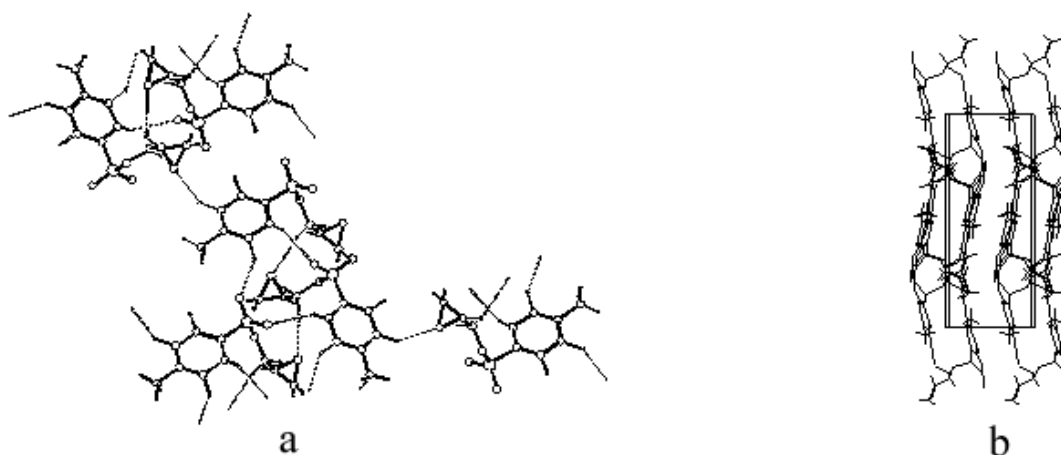


Рис 5. Система $C-H \cdots O$ водородных связей (а, показана пунктиром) и упаковка молекул (б, проекция вдоль оси z) в рацемическом кристалле глицидил-п-толуолсульфоната.

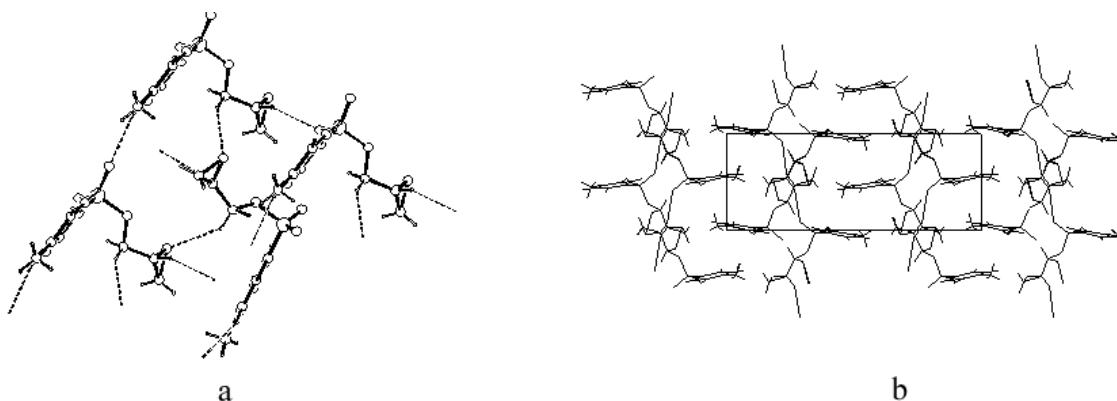


Рис 6. Система $C-H \cdots O$ водородных связей (а, показана пунктиром) и упаковка молекул (б, проекция вдоль оси y) в скалемическом кристалле глицидил-п-толуолсульфоната.

2.3. Систематический поиск конгломератов в ряду арилоксипропаноламинов.

Далее мы исследовали имеющиеся в нашем распоряжении арилоксипропаноламины, а также их соли. Как видно из таблицы 2, температура плавления кристаллов рацемического образца существенно ниже, чем кристаллов энантиочистого лишь для гидрохлорида пропранолола. Также наш интерес вызвало то, что в литературе существует упоминание о пропранололе, как о соединении, образующем конгломерат.

Пропранолол в виде свободного основания и соли с соляной кислотой были изучены нами методами ИК-спектроскопии, дифференциальной сканирующей калориметрии и методом рентгеноструктурного анализа. Для рацемического основания и обоих гидрохлоридов к моменту постановки работы имелись литературные данные РСА.

Построенная нами по экспериментальным данным ДСК, фазовая диаграмма пропранолола-основания является типичной для соединений, кристаллизующихся в виде рацемата - почти всю зону между энантиомерами занимает фаза рацемического соединения (рис 7).

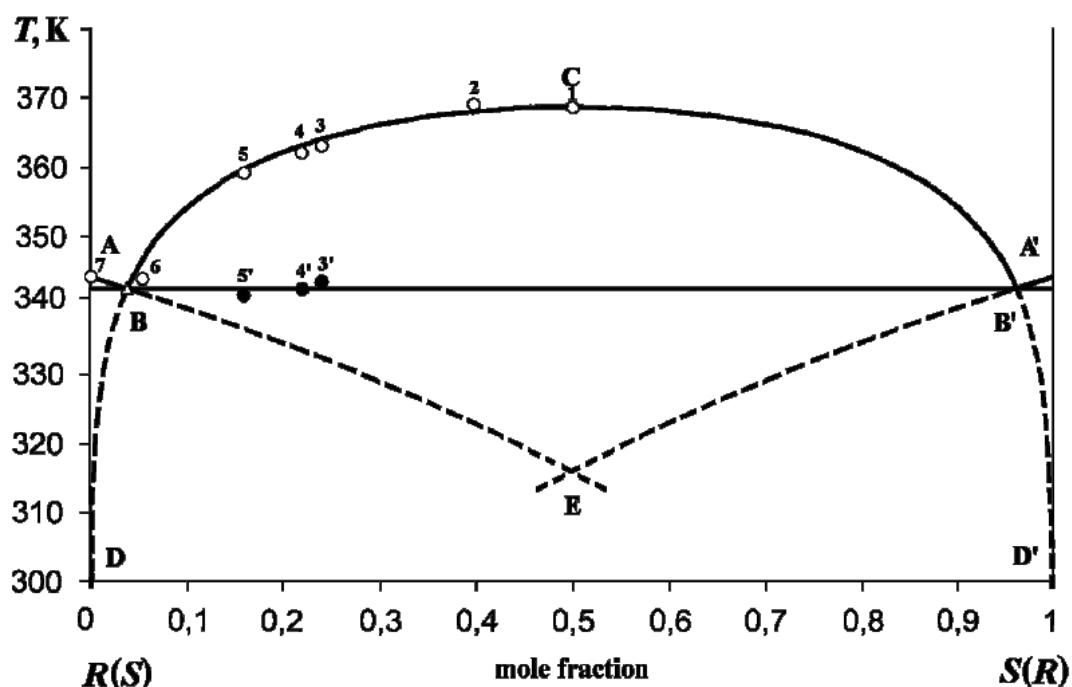


Рис. 7. Рассчитанная по экспериментальным данным теоретическая фазовая диаграмма плавления пропранолола (**1a**).

Такой характер фазовой диаграммы объясняет, почему энантиомерную чистоту скалемического основания пропранолола практически невозможно увеличить перекристаллизацией. Интересно, что при этом ИК-спектры рацемического и скалемического образцов очень близки. Причины сходства ИК-спектров очевидно следует искать в строении кристаллов рацемического и скалемического пропранолола-основания.

Анализ структурных данных рацемического и энантиомерного кристаллов основания пропранолола, показал, что конформации молекул в этих кристаллах практически одинаковы (рис. 8), также было выявлено сходство упаковок. В обоих случаях кристаллическая решетка

образована водородносвязанными столбцами молекул, столбцы в свою очередь объединены Ван-дер-Ваальсовыми взаимодействиями (рис. 9).

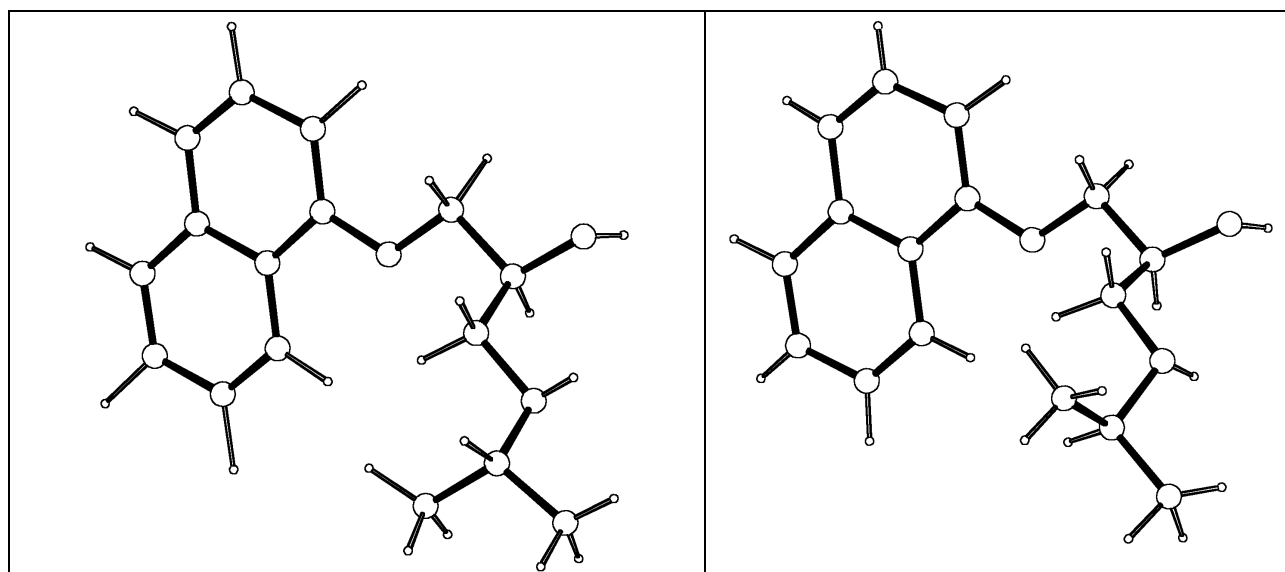


Рис. 8. Конформации молекул пропранолола в рацемическом и энантиоцистом кристаллах

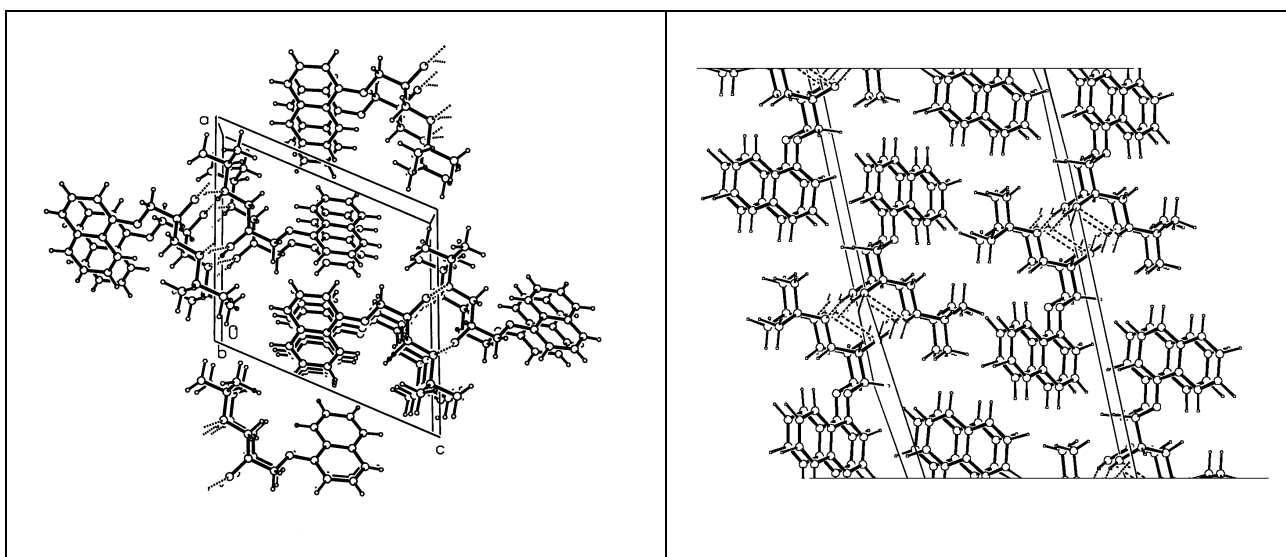


Рис. 9. Кристаллические упаковки пропранолола в скалемическом и рацемическом кристаллах

Различия упаковок проявляются на уровне таких величин как плотность (для рацемических кристаллов она выше) и коэффициент упаковки Китайгородского (здесь, как и в случае с плотностью, он немного выше для рацемического кристалла). Это видимо и приводит к кристаллизации основания пропранолола в виде рацемата.

Для гидрохлорида пропранолола фазовая диаграмма плавления строилась и до нас. При этом утверждалось, что она обладает единственной эвтектикой и, следовательно, гидрохлорид пропранолола - конгломерат. Мы дотошно исследовали плавление образцов

Таблица 5. Некоторые структурные параметры энантиочистого и рацемического кристаллических образцов основания пропранолола		
Соединение	(<i>S</i>)- 1a	<i>rac</i> - 1a
Рассчитанная плотность, г/см ³	1.1628	1.1669
Коэффициент Китайгородского, %	65.7	69.2

гидрохлорида разной энантиомерной чистоты, уточненный термический анализ позволил выявить рацемический характер кристаллизации (рис. 10). Одновременно термический анализ показал, что энтальпии плавления рацемического соединения и гомохиральных кристаллов отличаются очень незначительно.

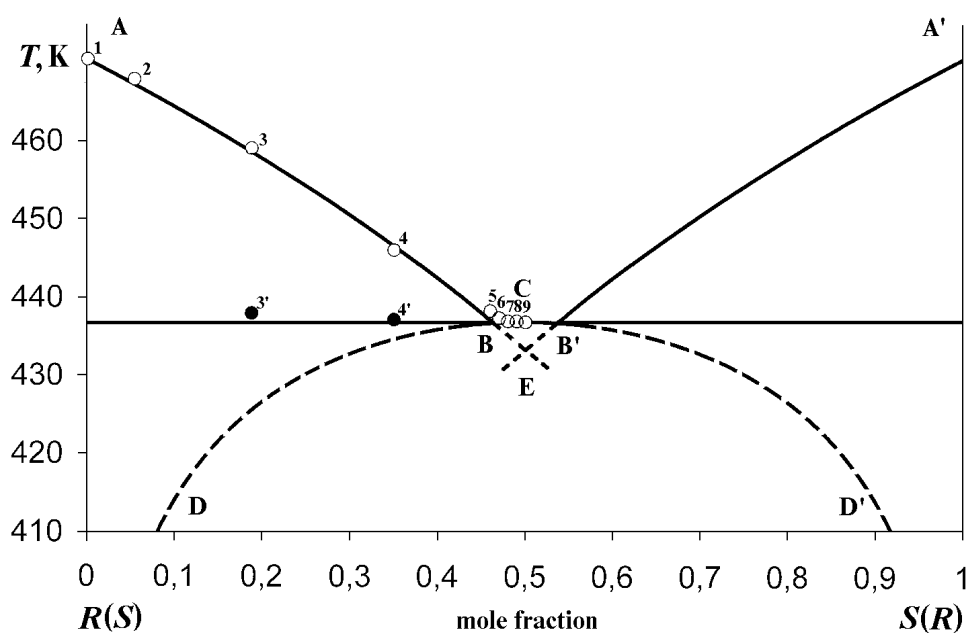


Рис. 10. Рассчитанная по экспериментальным данным теоретическая фазовая диаграмма плавления пропранолола (**1a**).

Таким образом, рацемический гидрохлорид пропранолола также образует рацемическое соединение, стабильность которого, однако, невелика. В этом случае индивидуальные конформеры, образующие гомохиральную кристаллическую упаковку, стабильнее таковых, образующих рацемическое соединение. Следовательно, факторы,

связанные со стабильностью индивидуальных молекул и их кооперативного образования (кристаллической решетки), действуют для гидрохлорида пропранолола в разных направлениях. По-видимому, электростатическими силами и водородными связями в кристаллической упаковке *rac*-(**1a**)·HCl связаны гомохиральные молекулы. И уже их супрамолекулярные ансамбли удерживаются в едином кристалле существенно более слабыми и короткодействующими гидрофобными взаимодействиями. В таком случае можно ожидать, что незначительное направленное изменение структуры молекулы (**1a**)·HCl способно разрушить неустойчивое рацемическое соединение и привести к кристаллизации такой модифицированной структуры в виде рацемического конгломерата.

Анализ упаковки кристаллического гидрохлорида пропранолола по имеющимся структурным данным показывает, что столбцы молекул, образованные за счет водородных связей, достаточно рыхлые и частично перекрываются. Причем перекрываются столбцы противоположных конфигураций. По всей видимости уплотнение столбцов приведет к избирательности в их взаимодействии так, что взаимодействовать, образуя упаковку, будут только столбцы одной конфигурации. Уплотнить столбцы можно с помощью уменьшения противоиона.

В результате дальнейших исследований, проведенных в лабораториях энантиоселективных процессов и дифракционных методов исследования, было обнаружено, что рацемический гидрофторид пропранолола кристаллизуется в хиральной пространственной группе P21 и, следовательно, образует конгломерат. В лаборатории энантиоселективных процессов разработана методика разделения гидрофторида пропранолола методом вовлечения. Таким образом, наше предположение оказалось верным.

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ВЫВОДЫ

1. Предложена и отработана новая схема получения 3-арилоксипропаноламинов, в которой исходным является нерацемический глицидол. Целевой продукт на заключительной стадии получается аминлизом 4-арилоксиметил-1,3,2-диоксатиолан-2-оксидов, которые в свою очередь могут быть получены взаимодействием глицидола с тионилхлоридом и соответствующим фенолом в прямой или обратной последовательности. Выявлено, что данная схема предпочтительна для фенолов с донорными заместителями. По предлагаемой схеме синтезированы (*S*)-изомеры β -адреноблокаторов пропранолола, тимолола и альпренолола.

2. В результате систематического поиска конгломератов в ряду арилоксипропандиолов выявлено три новых конгломерата 3-(2-метоксифенокси)-, 3-(2-метилфенокси)- и 3-(2-хлорфенокси)-1,2-пропандиолы, что делает возможным их разделение на энантиомеры методом вовлечения.
3. На основе сравнения данных рентгено-структурного анализа 3-(2-метоксифенокси)-1,2-пропандиола и структурно родственного ему 3-(1-нафтилокси)-1,2-пропандиола в энантиоочином и рацемическом виде выявлено, что рацемическому типу кристаллизации 3-нафтилокси-1,2-пропандиола способствует стекинг-эффект и более развитая система водородных связей, возникающие в рацемическом кристалле.
4. Методами ИК-спектроскопии, дифференциально-сканирующей калориметрии, рентгено-структурного анализа изучены энантиоочиный и рацемический образцы глицидил-п-толуолсульфоната. Обнаружено, что глицидил-п-толуолсульфонат образует рацемическое соединение. Выявлены структурные различия энантиоочиного и рацемического образцов.
5. На основе анализа структурных данных и данных дифференциально-сканирующей калориметрии рацемических и энантиоочиных образцов пропранолола и его гидрохлорида, предсказано образование конгломерата рацемическим гидрофторидом пропранолола.

Основные результаты диссертации изложены в следующих работах.

1. Бредихина З. А., Пашагин А. В., Савельев Д. В., Бредихин А. А. Новый подход к нерацемическим β -адреноблокаторам класса 1-алкиламино-3-арилоксипропан-2-олов через циклические сульфиты // Изв. АН. Сер. хим. - 2001. - N. 3. - С. 417-420.
2. Бредихина З. А., Савельев Д. В., Бредихин А. А. Циклические сульфиты - ключевые интермедиаты в синтезе 1-алкиламино-3-арилоксипропан-2-олов из глицидола // ЖОрХ. - 2002. - Т. 38, Вып. 2. - С. 233-239.
3. Bredikhin A. A., Bredikhina Z. A., Saveljev D. V. Cyclic sulfites as the key intermediates in the nonracemic β -blockers synthesis // 20th International Symposium on the Organic Chemistry of Sulfur (ISOCS XX): Abstracts. - Flagstaff, Arizona, USA, 2002. OB7.
4. Бредихин А. А., Бредихина З. А., Савельев Д. В. 4-й Международный симпозиум по химии и применению фосфор-, сера- и кремнийорганических соединений «Петербургские встречи» (ISPM IV): Санкт-Петербург, Россия, 2002. О-23.

5. Бредихин А. А., Лазарев С. Н., Бредихина З. А., Савельев Д. В., Вандюкова И. И., Губайдуллин А. Т., Литвинов И. А. Кристаллизация хиральных соединений. 1. Спектроскопическое, термохимическое и кристаллографическое исследование гомохирального и рацемического глицидил-п-толуолсульфоната // Изв. АН. Сер. хим. - 2003. - N. 4. - С. 806 – 811.
6. Бредихин А. А., Савельев Д. В., Бредихина З. А., Губайдуллин А. Т., Литвинов И. А. Кристаллизация хиральных соединений. 2. Пропранолол: свободное основание и гидрохлорид // Изв. АН. Сер. хим. - 2003. - N. 4. - С. 812 – 820.
7. Bredikhin A. A., Bredikhina Z. A., Lazarev S. N., Savel'ev D. V. Systematic search for conglomerates among glycerol aromatic monoethers. The guaifenesin and mephenesin are the cases // Mendeleev Commun. – 2003. – N. 3. – P. 104 – 105.
8. Бредихин А. А., Бредихина З. А., Лазарев С. Н., Савельев Д. В., Литвинов И. А. Кристаллизация хиральных соединений – ключ к разделению рацематов. Формирование конгломератов в рядах диолов и аминокспиртов // XVII Менделевский съезд по общей и прикладной химии. 21-26 сентября, 2003 г., Казань. Тезисы докладов. Достижения и перспективы химической науки, ч. 1, С. 150.